



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Karina Nogueira Dias Secco Malagutte

**Perfil aterosclerótico e cardiológico tardio
de crianças nascidas com macrosomia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para
obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia
em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

**Botucatu
2023**

Karina Nogueira Dias Secco Malagutte

Perfil Aterosclerótico e Cardiológico Tardio de Crianças Nascidas com Macrosomia

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Profa. Associada Silméia Garcia Zanati Bazan

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Malagutte, Karina Nogueira Dias Secco.

Perfil aterosclerótico e cardiológico tardio de crianças nascidas com macrosomia / Karina Nogueira Dias Secco Malagutte. - Botucatu, 2023

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Silméia Garcia Zanati Bazan
Capes: 40101100

1. Ecocardiografia. 2. Mães - Diabetes. 3. Macrosomia Fetal. 4. Remodelação ventricular. 5. Ultrassonografia das Artérias Carótidas.

Palavras-chave: Ecocardiograma; Mãe diabética; Macrosomia; Remodelação cardíaca; Ultrassonografia de carótidas.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE KARINA NOGUEIRA DIAS SECCO MALAGUTTE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 13 dias do mês de dezembro do ano de 2023, às 09:00 horas, no(a) Sala 1 de Reuniões do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de KARINA NOGUEIRA DIAS SECCO MALAGUTTE, intitulada **PERFIL ATEROSCLERÓTICO E CARDIOLÓGICO TARDIO DE CRIANÇAS NASCIDAS COM MACROSSOMIA**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. SILMEIA GARCIA ZANATI BAZAN (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. LUIS CUADRADO MARTIN (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. MELIZA GOI ROSCANI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / CCBS/São Carlos - UFSCar, Prof. Dr. PERICLES SIDNEI SALMAZO (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / FCMS/Sorocaba - PUC. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. SILMEIA GARCIA ZANATI BAZAN



Registro do Impacto Esperado na Sociedade da Tese

O presente estudo vislumbra mostrar a necessidade da avaliação de alterações cardiovasculares e do perfil metabólico em crianças que nasceram macrossômicas para que se possa intervir o mais precocemente possível e prevenir doenças cardiovasculares na vida adulta e inclusive reduzir eventos cardiovasculares nestes pacientes.

The present study highlights the need to evaluate cardiovascular changes and the metabolic profile in children born macrosomic so that interventions can be taken as early as possible to prevent cardiovascular diseases in adulthood and even reduce cardiovascular events in these patients.

“Primeiro diga a si mesmo o que você seria;
e então faça o que você tem que fazer.”
(Epicteto)

DEDICATÓRIA

Ao meu bem maior neste mundo, meu porto seguro em todos os momentos: MINHA FAMÍLIA!

À minha filha LARA, que hoje ainda tão pequena não tem a grandiosidade do meu amor por ela e ainda não imagina como um simples sorriso torna o meu dia tão maravilhoso e me dá forças para seguir. Tudo isso é por você, minha filha.

Ao meu esposo FERNANDO, meu companheiro de vida, que sempre esteve ao meu lado, segurando a minha mão e me apoiando com toda paciência, mesmo naqueles momentos em que tive que me ausentar em nome do estudo. Obrigada por ser minha melhor escolha.

À minha mãe VALÉRIA, meu suporte e minha melhor amiga. Obrigada por ter me incentivado a iniciar essa trajetória de estudo, por estar sempre me aplaudindo em pé na primeira fileira e nunca me deixar desistir. Mais uma vez eu lhe digo: se não fosse por você, nada disso teria acontecido.

Ao meu pai RICARDO e minha irmã LUIZA, a FAMÍLIA que eu tanto amo e que sempre se fez presente com muita alegria em todas as vitórias da minha vida.

Agradecimento Especial

À minha querida orientadora e exemplo de pesquisadora Profa. Associada SILMÉIA GARCIA ZANATI BAZAN. Obrigada por ter caminhado ao meu lado desde o mestrado e agora no doutorado, sempre se fazendo presente de forma competente e dedicada. Saiba que eu te escolheria mil vezes como minha orientadora. Obrigada por ter se tornado uma verdadeira amiga!

AGRADECIMENTOS

A DEUS, porque Ele em sua infinita bondade tem me coberto com suas bênçãos e me permitido alcançar muitas vitórias em minha vida.

Às CRIANÇAS participantes deste estudo. Espero que um dia vocês entendam a importância da contribuição que tiveram para este trabalho.

Ao Prof. Dr. JOÃO CARLOS HUEB, por ter sido um dos idealizadores deste estudo, ter participado ativamente desde o início, sempre acrescentando conhecimento e disposto a contribuir em todas as etapas.

Ao Prof. Associado LUIS CUADRADO MARTIN, pela sua paciência e disponibilidade para me auxiliar na análise estatística, mantendo sempre seu carisma e bom humor mesmo nas reuniões até tarde da noite.

À minha amiga Dra. CAROLINE MAZETO, minha parceira nesta jornada do mundo das pesquisas e companheira de trabalho às terças-feiras. Obrigada pelo suporte quando precisei.

Ao meu colega RENATO TEIXEIRA que sempre foi muito solícito e parceiro em todos os momentos em que precisei me ausentar do ambulatório ou do ecocardiograma devido aos estudos.

À EQUIPE DE ENFERMAGEM do Serviço de Cardiologia Diagnóstica, em especial a enfermeira AMANDA CECILIO e às técnicas de enfermagem VALÉRIA SAUER e CLEMÊNCIA LADEIA, que realizaram com muito carinho e paciência as coletas dos exames das crianças para nosso estudo.

À Prof. Dra. CAMILA RENATA CORRÊA CAMACHO, FABIANE VALENTINI FRANCISQUETI-FERRON e ARTUR JUNIO TOGNERI FERRON pela disponibilidade e prontidão em analisar as amostras. A colaboração de vocês foi fundamental para que eu conseguisse concluir esse trabalho.

À Prof. Dra. GRASIELA BOSSOLAN, pelo auxílio no recrutamento das crianças participantes.

Ao MÁRIO AUGUSTO DALLAQUA, por todo cuidado com a editoração da tese do doutorado.

À bibliotecária MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS da Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação do Campus de Botucatu - UNESP, pela elaboração da ficha catalográfica.

Aos FUNCIONÁRIOS da Seção Técnica de Pós-Graduação pela amabilidade e prestatividade com que sempre me atenderam.

À FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU, pelo acolhimento e por todas as oportunidades de crescimento pessoal e profissional que tem me proporcionado.

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	iii
Lista de Abreviaturas	v
Resumo.....	1
Abstract.....	4
Introdução.....	7
Objetivos	11
Casuística e Métodos	13
Resultados	20
Discussão	26
Conclusões	30
Referências.....	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Variáveis demográficas e clínicas.....	22
Tabela 2.	Variáveis laboratoriais.....	23
Tabela 3.	Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas.....	23
Tabela 4.	Modelo linear generalizado. Variável desfecho PCR.....	23
Tabela 5.	Modelo linear generalizado. Variável desfecho PAS.....	24
Tabela 6.	Variáveis Doppler-ecocardiográficas.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

CA	Circunferência abdominal
EDPP	Espessura diastólica da parede posterior
EDSIV	Espessura diastólica do septo interventricular
EMIC-CD	Espessura médio-intimal da carótida direita
EMIC-CE	Espessura médio-intimal da carótida esquerda
ERP	Espessura relativa da parede
FE s	Fração de ejeção pelo método de Simpson
GC	Grupo controle
GMMD	Grupo macrossomia de mãe diabética
GMMND	Grupo macrossomia de mãe não diabética
Hb glicada	Hemoglobina glicada
HDL	Lipoproteína de alta densidade
IMC	Índice de massa corpórea
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
MVE	Massa do ventrículo esquerdo
MVE/h	Massa do ventrículo esquerdo indexada pela altura
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCRas	Proteína C reativa de alta sensibilidade
SC	Superfície corpórea
VAE	Volume do átrio esquerdo
VAEi	Volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea

RESUMO

Perfil ateroesclerótico e cardiológico tardio de crianças nascidas com macrosomia

Introdução: O termo macrosomia se refere a crianças nascidas com peso superior a quatro quilogramas, independentemente da idade gestacional. Sabe-se que os aspectos cardiovasculares destas crianças apresentam uma série de peculiaridades, e embora eles tenham sido bem estudados em recém-nascidos macrosômicos, pouco se sabe sobre a evolução tardia dessas crianças e sobre o efeito da macrosomia independentemente do diabetes materno, o que é um campo de estudo ainda em desenvolvimento e muita pesquisa se faz necessária. **Objetivos:** Avaliar o efeito da macrosomia entre as crianças nascidas de mães não diabéticas e avaliar o efeito do diabetes entre as crianças que nasceram com macrosomia. **Casística e métodos:** Trata-se de um estudo de casos e controles, composto por crianças nascidas com macrosomia. O cálculo do tamanho amostral foi fixado em 48 crianças com idade entre 8 e 12 anos, de ambos os sexos, divididas em três grupos: Grupo Controle (GC n=16): crianças com peso de nascimento normal entre 2.500-4.000 gramas de mães não diabéticas; Grupo Macrosomia de Mãe Não Diabética (GMMND n=16): crianças com peso de nascimento igual ou superior a 4.000 gramas de mães não diabéticas; Grupo Macrosomia de Mãe Diabética (GMMD n=16): crianças com peso de nascimento igual ou superior a 4.000 gramas de mães diabéticas. As crianças dos três grupos foram submetidas à avaliação clínica, antropométrica, laboratorial, ultrassonográfica das artérias carótidas e Doppler-ecocardiográfica. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliadas 49 crianças, sendo 16 crianças do GC, 17 crianças do GMMND e 16 crianças do GMMD. Foram realizados testes comparativos entre os grupos: GC vs GMMND; GMMND vs GMMD. Observou-se que o peso, o índice de massa corpórea (IMC), superfície corpórea (SC) e a pressão arterial sistólica (PAS) foram maiores no GMMND comparados ao GC. A espessura diastólica do septo interventricular (EDSIV), espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPP) e a espessura relativa da parede ventricular (ERP) também foram maiores nas crianças do GMMND comparadas ao GC. Entre os grupos GMMND e GMMD notou-se uma elevação dos níveis de insulina basal e índice de HOMA-IR no

GMMD. A PAS, assim como o volume do átrio esquerdo (VAE) e a ERP foram significativamente maiores no GMMD quando comparados ao GMMND. PAS também se correlacionou com valores mais elevados de PCRas, independentemente do diabetes materno. **Conclusão:** O presente estudo mostra uma associação da macrosomia com alterações cardiovasculares e perfil metabólico na infância.

Palavras-chave: macrosomia, mãe diabética, remodelação cardíaca, ultrassonografia de carótidas, ecocardiograma.

ABSTRACT

Late atherosclerotic and cardiological profile of children born with macrosomia

Introducion: The term macrosomia refers to children born weighing more than four kilograms, regardless of gestational age. It is known that the cardiovascular aspects of these children present a series of peculiarities, and although they have been well studied in macrosomic newborns, little is known about the late evolution of these children and about the effect of macrosomia independent of maternal diabetes, which is a field of study still under development and much research is needed.

Objectives: To evaluate the effect of macrosomia among children born to non-diabetic mothers and to evaluate the effect of diabetes among children born with macrosomia. **Material and methods:** This is a case and control study, composed of children born with macrosomia. The sample size calculation was set at 48 children aged between 8 and 12 years, of both sexes, divided into three groups: Control Group (CG n=16): children with normal birth weight between 2,500-4,000 grams from mothers non-diabetic; Non-Diabetic Mother Macrosomia Group (NDMMG n=16): children with birth weight equal to or greater than 4,000 grams from non-diabetic mothers; Diabetic Mother Macrosomia Group (DMMG n=16): children with birth weight equal to or greater than 4,000 grams for diabetic mothers. The children in the three groups underwent clinical, anthropometric, laboratory, ultrasound evaluation of the carotid arteries and Doppler-echocardiography. The significance level adopted was $p < 0.05$. **Results:** 49 children were evaluated, 16 children from the CG, 17 children from the NDMMG and 16 children from the DMMG. Comparative tests were carried out between the groups: CG vs NDMMG; NDMMG vs DMMG. It was observed that weight, body mass index (BMI), body surface (BS) and systolic blood pressure (SBP) were higher in NDMMG compared to CG. The diastolic thickness of the interventricular septum (IVS), diastolic thickness of the posterior wall of the left ventricle (PW) and the relative thickness of the ventricular wall (RWT) were also greater in children in the NDMMG compared to the CG. Between the NDMMG and DMMG groups, an increase in basal insulin levels and HOMA-IR index in DMMG was noted. SBP, as well as left atrial volume (LAV) and RWT were significantly higher in GMMD when compared to

NDMMG. SBP also correlated with higher hsCRP values, regardless of maternal diabetes. **Conclusion:** The present study shows an association between macrosomia and cardiovascular changes and metabolic profile in childhood.

Keywords: macrosomia, diabetic mother, cardiac remodeling, carotid ultrasound, echocardiogram.

INTRODUÇÃO

A organização mundial de saúde considera neonatos com macrosomia aqueles com peso igual ou superior a 4.000 gramas¹, os quais correspondem a 10% da população geral².

No nascimento, a macrosomia está associada a alto risco de injúria tanto da mãe quanto do feto. Crianças macrosômicas apresentam alto risco de asfixia perinatal, aspiração de mecônio, hipoglicemia, distócia de ombro, lesão de plexo braquial, lesão muscular e até o risco de morte fetal³. Já para a mãe, pode ocorrer lesão perineal, hemorragia pós-parto, infecção e hematoma de episiotomia⁴.

Consequências da macrosomia em longo prazo foram mostradas em alguns estudos como, por exemplo, a relação entre o aumento da pressão arterial sistólica e a macrosomia⁵. O peso mais elevado ao nascer também foi associado a maiores níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), maior IMC e maior circunferência abdominal na idade dos 5 aos 13 anos e crianças que nasceram grandes para a idade gestacional apresentaram fator de risco adicional para aterosclerose quando em idade escolar, independentemente do estado nutricional atual⁶. Também foi documentado que bebês macrosômicos apresentam maior probabilidade de desenvolverem obesidade infantil quando comparados com recém-nascidos de peso adequado⁷.

A obesidade infantil leva a sérias consequências na idade adulta. Sommer et al relatou associação causal entre crianças obesas com adultos hipertensos, dislipidemicos e com alto risco cardiometabólico e a obesidade infantil também parece estar associada a alterações estruturais e funcionais do coração, demonstrando um aparecimento de alterações potencialmente adversas no miocárdio⁸. Também existem evidências de que a obesidade na infância está relacionada com a resistência à insulina⁹.

Na literatura, a macrosomia é muito relacionada com diabetes gestacional. Isso se deve ao fato de que a macrosomia ocorre em 15 - 45% das gestações de mães diabéticas, se tornando a complicação mais comum do diabetes materno. A exposição crônica do feto a hiperglicemia materna, leva a hiperinsulinemia fetal, aumentando fatores de crescimento *insulin-like* (IGFs) e causando um crescimento fetal desproporcional¹⁰.

Para as crianças macrosômicas recomenda-se a utilização do índice ponderal (IP) de Rohrer, obtido pela relação [peso ao nascimento (em gramas) / estatura ao nascimento (em cm)³] x 100, para diferenciar o crescimento fetal exagerado simétrico ou constitucional (IP igual ou menor a 3,1), do assimétrico ou metabólico (IP acima de 3,1) ¹¹. A macrosomia simétrica é definida como aquela que é causada por fatores genéticos, ao passo que a macrosomia assimétrica está associada a um ambiente intrauterino anormal e apenas a macrosomia assimétrica tem implicações a longo prazo¹².

Os aspectos cardiovasculares de crianças nascidas com macrosomia e filhas de mães diabéticas durante os primeiros meses de vida foram bem estudados e apresentam uma série de peculiaridades. Sabe-se, por exemplo, que crianças filhas de mães diabéticas apresentam alta prevalência de cardiopatias congênitas. Muhammad et al¹³ mostraram uma prevalência de 52,5% dessas patologias, com predomínio da persistência do canal arterial, seguido pelo defeito dos septos interventricular e interatrial, forame oval patente e transposição das grandes artérias.

As características ventriculares de recém-nascidos de mães diabéticas são bastante relevantes. Essas crianças podem apresentar ao nascer uma forma transitória de cardiomiopatia hipertrófica com acometimento preferencial da parede septal, anormalidade essa que regride em, aproximadamente, seis meses¹⁴, ¹⁵. O exame microscópico do miocárdio em tais condições tem revelado fibras cardíacas hipertróficas com certa desordem celular, com aspecto semelhante ao encontrado na cardiomiopatia hipertrófica clássica, diferindo desta pela transitoriedade da hipertrofia e pelo aspecto não obstrutivo da mesma. Crianças filhas de mães diabéticas também apresentaram insulina sérica elevada em até três meses após o nascimento. Essa elevação dos níveis de insulina esteve associada à presença de hipertrofia cuja regressão acompanhou a normalização dos seus níveis¹⁶.

Merzouk et al observaram que crianças macrosômicas nascidas de mães diabéticas mal controladas apresentaram anormalidades das lipoproteínas e que isto poderia se relacionar com distúrbios metabólicos futuros¹⁷. Dratva et al, analisando a espessura médio-intimal em carótidas de crianças normais com onze

anos de idade, observaram que aquelas nascidas com maior peso exibiram maior espessura médio-intimal¹⁸. É sabido, que em adultos, o espessamento médio-intimal de carótidas está nitidamente relacionado a doenças cardiovasculares^{19,20}, as quais são a principal causa de morte em adultos no Brasil e no mundo, segundo dados de 2022 do Ministério da Saúde (www.gov.br). Por serem patologias de progressão latente, os fatores de risco para doenças cardiovasculares como dislipidemias, resistência à insulina, sedentarismo, tabagismo, obesidade e hipertensão arterial, podem aparecer precocemente desde a infância²¹.

Embora os aspectos cardiovasculares dos recém-nascidos macrossômicos tenham sido bem estudados, pouco se sabe sobre a evolução tardia dessas crianças. Também são escassos na literatura estudos sobre os efeitos tardios da macrosomia independentemente do diabetes materno.

OBJETIVOS

- Avaliar o efeito tardio da macrosomia no perfil aterosclerótico e cardiológico entre crianças nascidas de mães não diabéticas.
- Avaliar o efeito tardio do diabetes no perfil aterosclerótico e cardiológico entre crianças que nasceram com macrosomia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Delineamento do estudo

Este estudo foi realizado no Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP). Trata-se de um estudo de casos e controles, composto por crianças nascidas com macrosomia.

Todos os procedimentos foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP sob o parecer número 2.648.445. Todas as crianças e seus responsáveis foram informados sobre os procedimentos e assinaram o termo de assentimento livre e esclarecido antes de sua inclusão.

Tamanho amostral

Foram avaliadas um total de 49 crianças. O tamanho amostral foi determinado considerando uma diferença a ser detectada de 10 unidades, com uma variabilidade comum de 10 unidades. Adotou-se para o estabelecimento do número mínimo de participantes um nível de 5% de significância e um poder estatístico de 80% para o teste de hipótese bicaudal²².

A amostra foi composta por 49 crianças, distribuídas em três grupos:

1. **Grupo Controle (GC):** composto por 16 crianças com peso de nascimento normal entre 2.500 gramas e 4.000 gramas de mães não diabéticas.
2. **Grupo Macrosomia de Mãe Não Diabética (GMMND):** composto por 17 crianças com peso de nascimento igual ou superior a 4.000 gramas (macrossômicos) de mães não diabéticas.
3. **Grupo Macrosomia de Mãe Diabética (GMMD):** composto por 16 crianças com peso de nascimento igual ou superior a 4.000 gramas (macrossômicos) de mães diabéticas.

CrITÉRIOS de inclusão

Os critérios de inclusão estabelecidos para este estudo foram:

- Idade entre 8 e 12 anos, para ambos os sexos,
- Ter peso de nascimento e dados perinatais anotados no prontuário,
- Ter nascido a termo,

- Estar em acompanhamento ou ter sido acompanhada no Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HC-FMB-UNESP).

Crítérios de exclusão

Os critérios de exclusão definidos para este estudo foram:

- Ter nascido de parto domiciliar,
- Presença de cardiopatias congênitas, valvopatias significativas, cardiomiopatia hipertrófica ou implante de marcapasso definitivo,
- Presença de doenças vasculares,
- Imagem ecocardiográfica ou ultrassonográfica inadequadas.

Métodos

As crianças dos três grupos foram submetidas aos seguintes procedimentos:

Avaliação clínica e antropométrica

As informações demográficas (idade, sexo, etnia); socioeconômicas (escolaridade, renda familiar); dados de condições de nascimento (peso, comprimento ao nascimento), doenças no período neonatal e infância e evolução pondero-estatural nos primeiros anos de vida; e os dados clínicos, como presença de fatores de risco cardiovascular (incluindo diabetes, hipertensão e dislipidemia), história familiar positiva para doença coronariana, sedentarismo, medicações de uso contínuo foram obtidos a partir dos prontuários médicos.

Após anamnese, as crianças foram submetidas a um exame físico que incluiu as seguintes variáveis antropométricas:

- Peso em quilogramas (Kg), obtido pela aferição com utilização de balança antropométrica devidamente calibrada.
- Altura em pé, em metros (m), obtida pela aferição com estadiômetro.
- Cálculo do índice de massa corporal (IMC), igual a kg/m^2 , consiste na aplicação da fórmula: $\text{peso corporal (Kg)}/\text{altura}^2 \text{ (m)}$.

- Medida da circunferência abdominal: em centímetros (cm), com a criança em pé, ao final da expiração, no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca anterossuperior, com fita inelástica, em posição horizontal.
- Medida da pressão arterial (mmHg) sistólica (PAS) e diastólica (PAD), utilizando esfigmomanômetro aneroide manual com manguito ajustado para o tamanho do braço da criança, seguindo as orientações descritas na Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020 ²³.

Avaliação laboratorial

Após 12 horas de jejum foi realizada a coleta de sangue por punção venosa periférica para dosagens de:

- Colesterol total;
- Lipoproteína de alta densidade (HDL);
- Lipoproteína de baixa densidade (LDL);
- Triglicérides;
- Glicemia;
- Hemoglobina glicada;
- Proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas);
- Insulina sérica basal.

Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas

Todos os exames ultrassonográficos das carótidas foram realizados por um único examinador, sendo “cego” para as informações clínicas, laboratoriais e Doppler-ecocardiográficas do paciente, de acordo com o Mannheim carotid intima-media thickness and plaque Consensus,²⁴ utilizando-se o equipamento Vivid S6 da General Electric (GE), dotado de transdutor ultrassônico linear de 7,0 MHz, software para análise automatizada, monitorização eletrocardiográfica e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito dorsal horizontal com a cabeça ligeiramente inclinada para o lado contralateral à carótida estudada. A medida automatizada da espessura médio-intimal de ambas as carótidas (EMIC) foi realizada sobre um segmento de 10 mm da parede posterior da artéria carótida

comum, precedendo em 5 mm o bulbo carotídeo, e no pico da onda R do eletrocardiograma.

Avaliação Doppler-Ecocardiográfica

Os exames de Doppler-ecocardiograma foram realizados por um único examinador especialista na área, “cego” para as informações clínicas, laboratoriais e ultrassonográficas das carótidas do paciente, utilizando o equipamento Vivid S6, (GE Medical Systems, EUA), dotado de transdutor ultrassônico multifrequencial de 2,0-5,0 MHz e sistema de registro de imagens. Os pacientes permaneceram em decúbito lateral esquerdo, com o membro superior esquerdo ligeiramente fletido sob a cabeça. Uma derivação eletrocardiográfica foi continuamente monitorada. As imagens foram obtidas e analisadas seguindo-se as recomendações da *American Society of Echocardiography*²⁵.

Variáveis morfométricas

- Diâmetro do átrio esquerdo (mm): AE
- Diâmetros diastólico e sistólico do ventrículo esquerdo (mm): DDVE e DSVE, respectivamente;
- Espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do VE (mm): SIV e PP, respectivamente;
- Espessura relativa da parede ventricular = $(2 \times PP)/DDVE$;
- Massa do VE (MVE, g) = $0,8 \times \{1,04 \times [(SIV + PP + DDVE)^3 - (DDVE)^3]\} + 0,6$;
- Índice de MVE (IMVE, g/m^{2,7}) = MVE/h

Variáveis de função sistólica

- Fração de ejeção do VE (FE), obtida por meio do método de Simpson biplano;
- Porcentagem de variação do diâmetro ventricular (%ΔD) = $[(DDVE - DSVE) / DDVE] \times 100$;
- Velocidade máxima de excursão sistólica da porção medial e lateral do anel mitral: onda S, obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção medial e lateral.

Variáveis de função diastólica

- Volume do átrio esquerdo (VAE, mL): obtido pelo método de Simpson, em dois planos longitudinais, quatro e duas câmaras;
- Volume do átrio esquerdo indexado (VAEi, mL/m²): volume do átrio esquerdo indexado pela superfície corpórea;
- Velocidade máxima de enchimento ventricular rápido (pico da onda E, cm/s): obtida pelo registro espectral do Doppler do fluxo diastólico transmitral;
- Velocidade máxima de enchimento tardio, durante a contração atrial (pico da onda A, cm/s): obtida pelo mesmo registro;
- Razão E/A;
- Velocidades máximas de excursão do anel mitral, na fase de enchimento ventricular rápido (e', cm/s) e durante a contração atrial (a', cm/s), obtida pelo registro espectral do Doppler tissular do movimento do anel mitral, em sua porção medial e lateral.
- Razão E/e'.

Análise estatística

O procedimento analítico nesta pesquisa envolveu técnicas paramétricas, quando a variável em estudo se mostrou aderente à distribuição gaussiana (normal) de probabilidades, ou técnicas não paramétricas quando a aderência não esteve presente.

Para o estudo comparativo dos três grupos (controle, macrossômicos de mães diabéticas e macrossômicos de mães não diabéticas) foi utilizada a técnica de análise de variância para o modelo com um fator, complementada com o teste de comparações múltiplas de Tukey, quando a variável em consideração foi aderente à distribuição normal de probabilidades (técnica paramétrica). Nos casos em que não apresentou aderência, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis complementado com as comparações múltiplas de Dunn.

Foram ajustados modelos lineares generalizados para avaliar a associação entre PAS e PCR com ajuste para presença de diabetes materno, índice

de Roher e índice HOMA-IR, bem como entre presença de diabetes materno e PAS, com ajuste para índice de Roher e índice HOMA-IR.

Todas as discussões dos resultados dos testes estatísticos foram realizadas no nível de 5% de significância.

RESULTADOS

Foram realizadas as avaliações de 49 crianças, sendo 16 crianças do Grupo Controle (GC), 17 crianças do Grupo Macrosomia de Mãe Não Diabética (GMMND) e 16 crianças do Grupo Macrosomia de Mãe Diabética (GMMD). Para realizar esta análise estatística, foram comparados o GC vs. GMMND e o GMMND vs. GMMD.

Características gerais e clínicas da população

As características demográficas e clínicas dos participantes do estudo estão descritas na tabela 1. A média de idade dos pacientes de GC foi de 10,0 anos, do GMMND foi de 10,8 anos e do GMMD foi de 10,0 anos. A média do peso, em quilogramas, no momento da avaliação, foi maior no GMMND do que no GC ($54,5 \pm 16,5$ Kg vs. $41,6 \pm 12,0$ Kg, $p=0,023$) e média de IMC também foi maior no GMMND do que no GC ($23,3 \pm 6,4\text{Kg/m}^2$ vs. $18,7 \pm 3,7\text{Kg/m}^2$, $p=0,044$), assim como a média da superfície corpórea ($1,5 \pm 0,22\text{m}^2$ vs. $1,3 \pm 0,21\text{m}^2$, $p=0,023$). No GMMND e GMMD, respectivamente, 37,5% e 47% das crianças eram obesas, enquanto no GC 6% das crianças eram obesas.

A média da pressão arterial sistólica (PAS) foi maior no GMMND do que no GC ($112,9 \pm 13,1$ mmHg vs. $100,0 \pm 8,1$ mmHg, $p=0,004$) e maior no GMMD do que no GMMND ($124,3 \pm 15,0$ mmHg vs. $112,9 \pm 13,1$ mmHg, $p=0,025$). Seguindo as tabelas de percentis de valores de pressão arterial indexadas para sexo, altura e idade, conforme orienta a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial de 2020²³. No GC nenhuma das crianças apresentava valores de PAS compatíveis com pré-hipertensão ou hipertensão, já no GMMND 11,75% das crianças estavam no percentil de pré-hipertensão e 11,75% de hipertensão e no GMMD 25% estavam no percentil de pré-hipertensão e 68,75% de hipertensão, sendo apenas 19,5% com PA normal neste último grupo.

Tabela 1. Variáveis demográficas e clínicas

Variáveis	GC (n=16)	GMMND (n=17)	GMMD (n=16)
	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Sexo masc (%)	69%	64%	31%
Idade	10,0±1,2	10,8±1,4	10,0±1,2
Peso (Kg)	41,6±12,0	54,5±16,5*	59,9±18,8
IMC (Kg/m²)	18,7±3,7	23,3±6,4*	25,4±4,9
Superfície corpórea (m²)	1,3 ± 0,21	1,5 ± 0,22*	1,5 ± 0,28
CA (cm)	71,2±12,1	80,3±15,4	85,8±11,8
FC (bpm)	80,5 ± 14,7	82,1 ± 13,3	85,1 ± 10,8
PAS (mmHg)	100,0±8,1	112,9±13,1*	124,3±15,0 [#]
PAD (mmHg)	67,1±8,5	72,6±9,5	76,5±8,5

Dados expressos em média ± desvio padrão ou porcentagem. GC: grupo controle; GMMND: grupo macrosomia mãe não diabética e GMMD: grupo macrosomia mãe diabética. IMC: índice de massa corpórea; CA: circunferência abdominal; FC: frequência cardíaca. PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Comparações: (GC vs. GMMND)* e (GMMND vs. GMMD)[#]. Nível de significância p<0,05.

Exames laboratoriais

Ao analisar as variáveis laboratoriais (tabela 2), foi constatada diferença estatística significativa no valor da insulina basal que foi menor no GMMND do que no GMMD (9,7 ± 6,0 vs. 18,1 ± 8,9, p=0,005) e índice de HOMA-IR que foi maior no grupo GMMD do que no GMMND (3,7 ± 1,9 vs. 2,0 ± 1,32, p=0,021). Não houve diferença significativa entre os grupos do valor da glicemia, hemoglobina glicada e PCRas. A média de LDL foi maior no GMMND (104,2 mg/dL) do que no GC (87,0 mg/dL) e a média de PCRas foi maior no grupo GMMND (2,56 mg/L), porém também sem significância estatística.

Tabela 2. Variáveis laboratoriais

Variáveis	GC (n=16)	GMMND (n=17)	GMMD (n=10)
	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Glicemia (mg/dL)	92,8 ± 5,9	90,8 ± 8,0	90,5 ± 7,9
Hb glicada (%)	5,2 ± 0,4	5,3 ± 0,2	5,4 ± 0,32
LDL (mg/dL)	87,0 ± 20,9	104,2 ± 27,2	91,0 ± 26,2
Insulina (μUI/mL)	12,6 ± 8,5	9,7 ± 6,0	18,1 ± 8,9 [#]
Índice HOMA-IR	2,6 ± 1,78	2,0 ± 1,32	3,7 ± 1,9 [#]
PCRas (mg/L)	0,53 ± 0,13	2,56 ± 1,09	2,74 ± 0,78

Dados expressos em média ± desvio padrão. GC: grupo controle; GMMND: grupo macrosomia mãe não diabética e GMMD: grupo macrosomia mãe diabética. Hb glicada: hemoglobina glicada, LDL: lipoproteína de baixa densidade. PCRas: proteína C reativa de alta sensibilidade. Comparações: (GC vs. GMMND)* e (GMMND vs. GMMD)[#]. Nível de significância p<0,05.

Quando foi realizada a análise pelo modelo linear generalizado, a PAS se associou com o PCR independentemente do diabetes materno, índice de Roher e índice HOMA-IR.

Tabela 3. Modelo linear generalizado. Variável desfecho PCR

Variáveis	B	95% Intervalo de Confiança		p
		Inferior	Superior	
Diabetes materno	1,898	- 0,032	3,828	0,054
Índice de Roher	1,869	- 0,678	4,416	0,150
PAS	0,128	0,068	0,189	0,000
Índice HOMA-IR	0,005	- 0,015	0,026	0,015

Variável Dependente: PCR ultrasensível mg/L. PAS: pressão arterial sistólica. Nível de significância p<0,05.

Em uma segunda análise pelo modelo linear generalizado, o diabetes materno se associou com aumento da PAS independentemente do índice de Roher e índice HOMA-IR.

Tabela 4. Modelo linear generalizado. Variável desfecho PAS

Variáveis	B	95% Intervalo de Confiança		p
		Inferior	Superior	
Diabetes materno	10,45	2,37	18,53	0,011
Índice de Roher	15,69	4,72	26,66	0,005
Índice HOMA-IR	0,10	0,02	0,19	0,015

Variável Dependente: PAS mmHg. Nível de significância p<0,05

Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas

Nos grupos avaliados, a média da espessura médio-intimal da artéria carótida esquerda foi de 0,50 mm e da artéria carótida direita foi 0,51mm no GC, 0,49 mm em ambas as carótidas no GMMND e 0,50 mm em ambas as carótidas no GMMD, sem significância estatística. Não sendo observado, portanto, diferenças nas artérias carótidas dos pacientes estudados como mostra a tabela 5.

Tabela 5. Avaliação ultrassonográfica das artérias carótidas

Variáveis	GC (n=16)	GMMND (n=17)	GMMD (n=16)
	Média±DP	Média±DP	Média±DP
EMIC-CE (mm)	0,50 ± 0,03	0,49± 0,04	0,50± 0,04
EMIC-CD (mm)	0,51 ± 0,04	0,49± 0,04	0,50± 0,06

Dados expressos em média ± desvio padrão. GC: grupo controle; GMMND: grupo macrosomia mãe não diabética e GMMD: grupo macrosomia mãe diabética. EMICE: espessura médio-intimal da carótida esquerda; EMICD: espessura médio-intimal da carótida direita. Comparações: (GC vs. GMMND)* e (GMMND vs. GMMD)#. Nível de significância $p < 0,05$.

Doppler-ecocardiograma

Ao analisar as variáveis ecocardiográficas (tabela 6), observou-se que dentre as variáveis morfológicas, o GMMND, em comparação ao GC, apresentou maiores valores médios de espessura diastólica do septo interventricular (EDSIV: $6,98 \pm 1,17$ mm vs. $6,13 \pm 0,59$ mm, $p=0,022$) e maiores valores médios de espessura diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo (EDPP: $6,97 \pm 1,11$ mm vs. $6,04 \pm 0,54$ mm, $p=0,005$). Quando comparamos os GC com o GMMND, notamos que a espessura relativa da parede ventricular foi significativamente maior no GMMND do que no GC (ERP: $0,33 \pm 0,05$ vs. $0,29 \pm 0,02$, $p=0,002$) e também foi maior no GMMD do que no GMMND (ERP: $0,36 \pm 0,03$ vs. $0,33 \pm 0,05$, $p=0,014$).

Em relação às variáveis que avaliaram a função diastólica, a relação E/A foi maior no GC do que no GMMND ($1,8 \pm 0,15$ vs. $1,6 \pm 0,22$, $p=0,021$) e o volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea também foi maior no GC do que no GMMND (VAEi: $21,6 \pm 4,32$ mL/m² vs. $17,6 \pm 3,70$ mL/m², $p=0,012$). O GMMD apresentou maiores valores médios de volume atrial esquerdo e de volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea quando comparado ao GMMND

(VAE: $35,1 \pm 9,58$ mL vs. $26,5 \pm 7,69$ mL, $p=0,006$; VAEi: $22,0 \pm 2,76$ mL/m² vs. $17,6 \pm 3,70$ mL/m², $p=0,002$).

Dentre as variáveis que avaliaram a função sistólica não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Em relação à função do ventrículo direito, a velocidade da onda S` do anel tricúspide ao Doppler tissular foi menor no GMMND do que no GC ($13,3 \pm 1,54$ vs. $14,5 \pm 1,76$, $p=0,041$).

Tabela 6. Variáveis ecocardiográficas

Variáveis	GC (n=16)	GMMND (n=17)	GMMND (n=16)
	Média±DP	Média±DP	Média±DP
Variáveis morfológicas			
DDVE (mm)	42,1± 3,2	42,1± 3,3	42,3± 4,7
DSVE (mm)	24,8± 2,7	25,1± 2,8	24,9± 2,5
EDSIV (mm)	6,13± 0,59	6,98± 1,17*	7,6± 1,04
EDPP (mm)	6,04 ± 0,54	6,97± 1,11*	7,6 ± 0,83
ERP	0,29 ± 0,02	0,33 ± 0,05*	0,36 ± 0,03 [#]
MVE (g)	72,3 ± 15,6	87,0 ± 23,9	98,0 ± 29,16
MVE/h (g/m ^{2,7})	25,1 ± 3,05	27,6 ± 6,9	31,3 ± 6,5
AE (mm)	28,2± 3,8	30,3± 4,6	33,2± 4,04
Variáveis função sistólica			
Delta D	0,41± 0,05	0,41± 0,04	0,41± 0,05
FE s (%)	72,5 ± 3,88	70,4 ± 3,44	70,5 ± 4,86
S médio (cm/s)	11,1 ± 1,59	10,6 ± 1,52	10,4 ± 1,75
Variáveis função diastólica			
VAE (mL)	27,8 ± 6,21	26,5 ± 7,69	35,1 ± 9,58 [#]
VAEi (mL/m ²)	21,6 ± 4,32	17,6 ± 3,70*	22,0 ± 2,76 [#]
E/A	1,78 ± 0,15	1,61± 0,22*	1,71± 0,19
E' septal (cm/s)	13,3± 1,6	12,7± 2,5	13,5± 3,18
E' lateral (cm/s)	18,2± 2,4	17,8± 2,6	17,4± 3,53

Dados expressos em média ± desvio padrão. GC: grupo controle; GMMND: grupo macrosomia mãe não diabética e GMMND: grupo macrosomia mãe diabética. DDVE: diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo; DSVE: diâmetro sistólico do ventrículo esquerdo; EDSIV e EDPP: espessuras diastólicas do septo interventricular e da parede posterior; ERP: espessura relativa da parede; MVE: massa do ventrículo esquerdo; MVEh: massa do ventrículo esquerdo indexada pela altura; AE: diâmetro do átrio esquerdo; Delta D: fração de encurtamento do ventrículo esquerdo; FEs: fração de ejeção do ventrículo esquerdo pelo método de Simpson; S médio: velocidade de excursão sistólica do anel mitral ao Doppler tissular (média das porções medial e lateral); VAE: volume do átrio esquerdo; VAEi: VAE indexado pela superfície corpórea; E: pico de velocidade de fluxo transvalvar mitral na fase de enchimento ventricular rápido; A: pico de velocidade de fluxo transvalvar durante a contração atrial; E/A: razão entre as ondas E e A; E': velocidade de excursão diastólica do anel mitral ao Doppler tissular na fase do enchimento ventricular rápido (septal e lateral). Comparações: (GC vs. GMMND)* e (GMMND vs. GMMND)[#]. Nível de significância $p<0,05$.

DISCUSSÃO

O objetivo deste trabalho foi avaliar a associação entre macrosomia e alterações clínicas e laboratoriais, a presença de aterosclerose subclínica por meio da determinação da espessura médio-intimal das carótidas e alterações Doppler-ecocardiográficas na infância, a fim de identificar e intervir mais precocemente em possíveis patologias futuras relacionadas a esses achados.

Os resultados encontrados mostraram que existe associação positiva e significativa entre macrossômicos filhos de mães não diabéticas e peso mais elevado e maior IMC quando comparados a crianças não macrossômicas. Isto mostra que os recém-nascidos macrossômicos apresentam maior risco de apresentar sobrepeso e obesidade em idades mais avançadas na infância. Estes achados também foram descritos por Michael R. Skilton e colaboradores em 2014²⁶, que comparou 171 adultos jovens (24 a 45 anos) nascidos com macrosomia com um grupo controle de 525 participantes e concluiu que as crianças macrossômicas têm uma maior chance de se tornarem adultos obesos.

Além disso, no presente estudo, observamos maior média de pressão arterial sistólica entre as crianças que nasceram macrossômicas em relação às crianças que nasceram com peso abaixo de 4.000g. Isto também foi encontrado num estudo realizado por Lai, Chong, et al⁵ em 2019 com 15.324 crianças e adolescentes com idades entre 7 e 17 anos que foram estratificados em seis grupos de peso ao nascer. Crianças com baixo peso ao nascer (< 2.000 g) apresentaram PAS significativamente mais alta ($106,00 \pm 0,72$ mmHg, $p = 0,017$), e crianças com maior peso ao nascer, ≥ 4000 g, também apresentaram PAS mais alta $105,96 \pm 0,27$, $p < 0,001$). Assim como no presente estudo, nenhuma relação significativa foi encontrada entre o peso ao nascer e a pressão arterial diastólica. Na comparação entre as crianças macrossômicas, aquelas que eram filhas de mães diabéticas apresentaram PAS mais elevada que as filhas de mães não diabéticas ($112,9 \pm 13,1$ mmHg vs. $124,3 \pm 15,0$ mmHg, $p=0,25$) e no modelo linear generalizado, a PAS foi mais elevada em crianças filhas de mães diabéticas independentemente do índice de Roher e do índice HOMA-IR.

Os níveis séricos de PCR são preditores de longo prazo do risco de mortalidade cardiovascular e não cardiovascular independentemente dos fatores de risco tradicionais ou outros marcadores inflamatórios²⁷. Neste estudo, o PCRas

não foi associado à macrosomia, mas se associaram com valores mais elevados de PAS, independentemente do diabetes materno, índice de Roher e índice HOMA-IR. Em grande um estudo prospectivo publicado no JAMA com 20525 participantes mulheres acompanhadas por 7,8 anos, a PCR também foi relacionada ao risco futuro de hipertensão arterial²⁸, sugerindo que a inflamação pode ter papel no seu desenvolvimento. As citocinas inflamatórias ocasionariam menor produção de óxido nítrico no endotélio vascular e maior produção de endotelina, resultando em vasoconstrição²⁹.

Diversos trabalhos já demonstraram a associação entre cardiopatias e filhos de mães diabéticas, nos quais a alteração mais relevante é a macrosomia, que ocorre em 15 a 45% dos recém-nascidos filhos de mães diabéticas¹⁰. Um dado interessante do presente estudo é que conseguimos demonstrar a associação entre macrosomia em filhos de mães não diabéticas e a presença de alterações morfológicas cardíacas mesmo em idades mais avançadas da infância, sendo que as crianças que nasceram macrosômicas apresentaram maiores valores médios de espessura diastólica do septo interventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, além de uma maior espessura relativa da parede ventricular.

O volume atrial esquerdo indexado pela superfície corpórea foi maior no grupo controle do que no grupo de crianças macrosômicas filhos de mães não diabéticas. Acredita-se que este achado se justifique pelo fato de uma maior superfície corpórea das crianças macrosômicas, que também são mais obesas.

A relação onda E / onda A do fluxo mitral (relação E/A) menor que 0,8 é um dos critérios utilizados para a avaliação de disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. No presente estudo observamos que a relação E/A foi significativamente menor nas crianças macrosômicas filhos de mães não diabéticas quando comparado às crianças que nasceram com peso normal. E a velocidade da onda S` do anel tricúspide ao Doppler tissular, que é uma medida para avaliar a função sistólica do ventrículo direito foi menor no grupo de macrosômicos filhos de mães não diabéticas comparados aos não macrosômicos.

Ao compararmos os grupos de macrosômicos filhos de mães diabéticas com filhos de mães não diabéticas, notamos um valor médio mais elevado da pressão arterial sistólica nos filhos de mães diabéticas. Além disso, também

apresentaram uma maior espessura relativa da parede ventricular e do volume atrial esquerdo, o que sugere que o diabetes materno tenha influência nesses fatores.

O índice de HOMA-IR é considerado um método confiável para o diagnóstico de resistência à insulina na infância, por sua alta especificidade e por se tratar de um método simples, de baixo custo e pouco invasivo⁹. Ainda na comparação entre os macrossômicos os valores de insulina basal e índice de HOMA-IR foram maiores entre os filhos de mães diabéticas do que os que não eram filhos de mães diabéticas, o que pode contribuir para a resistência a insulina e até, em última análise, para o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 no futuro³⁰.

Em relação à avaliação das artérias carótidas, neste estudo não observamos diferença da espessura médio-intimal das carótidas esquerda e direita das crianças nascidas macrossômicas em relação ao grupo controle. Porém diversos estudos na literatura encontraram relação positiva entre macrosomia e aumento da espessura médio-intimal das artérias carótidas, mostrando presença de alterações vasculares precoces e sinais de lesões ateroscleróticas em crianças¹⁸ e em adultos jovens²⁶.

Este estudo apresenta algumas limitações, sendo uma delas a ausência do grupo de crianças nascidas com peso normal, filhas de mães diabéticas, para que pudéssemos analisar o efeito do diabetes materno independentemente da macrosomia nestas crianças. A princípio, este grupo não foi formado pela maior dificuldade de encontrarmos estas crianças em ambulatórios de serviço terciário. Outra limitação seria a não realização de MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) para uma análise mais fidedigna da pressão arterial nestas crianças. Este exame não foi realizado pela dificuldade de obtermos aparelhos de MAPA com manguitos de tamanho adequado para cada uma das crianças.

CONCLUSÃO

O presente estudo mostra associação entre macrosomia e alterações cardiovasculares e perfil metabólico na infância.

Sendo assim, torna-se imprescindível a pesquisa destas alterações cardiovasculares em crianças que nasceram macrosômicas para que se possa combater e prevenir doenças cardiovasculares na vida adulta e inclusive reduzir eventos cardiovasculares nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. 1995;854:1-452.
2. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. Clin Obstet Gynecol. 2000;43:283-97.
3. Wollschlaeger K, Nieder J, Köppe I, Härtlein K. A study of fetal macrosomia. Arch Gynecol Obstet. 1999; 263:51-5.
4. Lim JH, Tan BC, Jammal AE, Symonds EM. Delivery of macrosomic babies: management and outcomes of 330 cases. J Obstet Gynaecol. 2002;22:370-4.
5. Lai C, Hu Y, He D, Liang L, Xiong F, Liu G, et al. "U-shaped relationship between birth weight and childhood blood pressure in China." BMC Pediatr. 2019;19(1):264.
6. Boscaini C, Pellanda LC. Birth weight, current anthropometric markers, and high sensitivity C-reactive protein in Brazilian school children. J Obes. 2015;846376.
7. Oliveira RMA de, Lira JLM, Amorim DS, Calado MF, Santos WJ, Fernandes FN, et al. Macrosomia fetal e o risco de obesidade infantil. Research, Society and Development. 2022;11(7):e5211729572.
8. Sommer A, Twig, G. The impact of childhood and adolescent obesity on cardiovascular risk in adulthood: a systematic review. Curr Diab Rep. 2018;18(10):91.
9. Valverde Pulla J, Prieto Fuentemayor C. Índice HOMA-IR como indicador do risco de doenças metabólicas endócrinas em crianças e adolescentes com obesidade. Vive Rev. Salud. 2021;4(11), 60-79.
10. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. Ann Nutr Metab. 2015;66 Suppl 2:14-20.
11. Rudge MVC. Avaliação do peso dos recém-nascidos: o que é normal ou anormal. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27(6):299-300.
12. Van Assche FA. Symmetric and asymmetric fetal macrosomia in relation to long-term consequences. Am J Obstet Gynecol. 1997;177(6):1563-4.

13. Muhammad A, Khan M, Khan I, Anwar T. Frequency of congenital heart diseases in infants of diabetic mothers referred to pediatrics department. *J Postgrad Med Inst.* 2014;28(1):37-41.
14. Gutgesell HP, Speer ME, Rosenberg HS. Characterization of the cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *Circulation.* 1980;61(2):441-50.
15. Halliday HL. Hypertrophic cardiomyopathy in infants of poorly-controlled diabetic mothers. *Arch Dis Child.* 1981;56(4):258-63.
16. Zielinsky P, Costa MHL, Oliveira LT, Bonow FP, Silva NIT, Hagemann LL. Estudo da história natural da hipertrofia miocárdica e sua associação com hiperinsulinismo em filhos de mães diabéticas. *Arq Bras Cardiol.* 1997;69(6):389-94.
17. Merzouk H, Bouchenak M, Loukidi B, Madani S, Prost J, Belleville J. Fetal macrosomia related to maternal poorly controlled type 1 diabetes strongly impairs serum lipoprotein concentrations and composition. *J Clin Pathol.* 2000;53(12):917-23.
18. Dratva J, Breton CV, Hodis HN, Mack WJ, Salam MT, Zemp E, et al. Birth weight and carotid artery intima-media thickness. *J Pediatr.* 2013;162(5):906-11.
19. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(2):93-111.
20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80.
21. Ribas DA, Silva LCS. Fatores de risco cardiovascular e fatores associados em escolares do Município de Belém, Pará, Brasil. *Cad Saude Publica.* 2014;30(3):577-86.
22. Cochran W. Sampling techniques. 3ed. New York: John Wiley, 1977.448p.
23. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021;116(3):516-658.

24. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011): An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):290-6.
25. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
26. Skilton MR, Siitonen N, Würtz P, Viikari JSA, Juonala M, Seppälä I, et al. High birth weight is associated with obesity and increased carotid wall thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(5):1064-8.
27. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(7):541-50.
28. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA.* 2003;290(22):2945-51.
29. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2002;32 Suppl 3:24-34.
30. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009;58(4):773-95.